



prof. dr hab. Jacek Jaworski

Warszawa, 26 stycznia 2025 r.

Pracownia Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej

Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej

Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa

OCENA OSIĄGNIĘCIA HABILITACYJNEGO ORAZ DOROBKU NAUKOWEGO DOKTOR MONIKI PIWECKIEJ.

1. Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Na osiągnięcie habilitacyjne pani dr Moniki Piweckiej, zatytułowane „Regulacja ekspresji genów na poziomie RNA w mózgu i patologiami ośrodkowego układu nerwowego” składa się cykl 5 publikacji wraz z dołączonym autoreferatem. W trzech spośród tych prac Habilitantka jest pierwszą autorką. W dwóch pozostałych jest odpowiednio 2 i 3 współautorką. Spośród pięciu omawianych prac, trzy stanowią prace eksperymentalne, jedna jest rozszerzonym protokołem eksperymentalnym opublikowanym w książce i jedna jest pracą przeglądową. Omawiane prace ukazały się w latach 2015-2023, w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, w tym w najbardziej prestiżowych. Były to *Molecular Oncology* (IF₂₀₁₄ = 5,367; Piwecka, Rolle i wsp., 2015), *Science* (IF₂₀₁₆ = 37,205; Piwecka, Glazer, Hernandez-Miranda i wsp., 2017), *Methods in Molecular Biology* (brak IF; Kocks i wsp. 2018), *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (IF₂₀₂₁ = 5,295) Grabowska, Kuczyński i wsp., 2022) oraz *Nature Reviews Neurology* (IF₂₀₂₁ = 44,711; Piwecka i wsp., 2023). Do osiągnięcia habilitacyjnego dołączono wymagane oświadczenia autorów korespondencyjnych, określające udział pani dr Piweckiej w powstaniu publikacji, co wypełnia kryteria formalne. Ich analiza wraz z omówionym w wykazie osiągnięć naukowych albo artystycznych opisem wkładu Habilitantki w powstanie tych publikacji pozwala stwierdzić, iż istotnie był on kluczowy.

Głównym celem osiągnięcia habilitacyjnego pani dr Moniki Piweckiej było wyjaśnienie jak w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) funkcjonują niekodujące RNA. W szczególności jak wpływają na fizjologiczną regulację ekspresji genów i jak zaburzenie ich funkcji prowadzi do patologii OUN. Opisane w osiągnięciu publikacje skupiały się na dwóch typach niekodujących RNA: mikroRNA i kolistych RNA. MikroRNA były studiowane w kontekście glejaków. Z kolei, ze względu na brak informacji na temat roli kolistych RNA w mózgu, Habilitantka skupiła się na analizie ich wpływu na fizjologię mózgu. Choć niekodujące RNA stanowią większość transkryptów w komórkach ssaczy wciąż nie do końca poznana jest ich rola w regulacji ekspresji genów. W szczególności w momencie podjęcia przez Habilitantkę badań nad kolistymi RNA (circRNA) w mózgu nie była znana ani ich funkcja molekularna ani fizjologiczna. Dlatego też realizacja postawionych przez Habilitantkę celów naukowych przyczyniła się znacząco dla zwiększenia wiedzy na temat roli niekodujących RNA w fizjologii i patologii mózgu. Co więcej, jej odkrycia zastymulowały badaczy na całym świecie do dalszych badań kolistych RNA, co należy uznać za znaczący sukces naukowy.

Dwie z publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki opisują badania dotyczące mikroRNA w komórkach glejaków, stanowiących złośliwe nowotwory mózgu, dla których nie istnieje skuteczna terapia. Celem tych prac, wykonanych w Instytucie Chemii Bioorganicznej

(IChB) PAN, przed i po powrocie ze stażu podoktorskiego, było w pierwszej kolejności profilowanie ekspresji mikroRNA, które na dalszych etapach doprowadziło do opisanie efektów komórkowych zaburzenia ich ekspresji i wyłonienia potencjalnych nowych celów terapeutycznych. W pierwszej z publikacji (Piwecka, Rolle i wsp., 2015), wykorzystując dostępne zbiory danych oraz głębokie sekwencjonowanie nowej generacji wyłoniono 30 nowych biomarkerów glejaka wielopostaciowego oraz 25 biomarkerów progresji glejaka III do IV stopnia. Analiza ich roli omówiona w publikacji wskazała, iż mogą one być potencjalnie zaangażowane w regulację ważnych szlaków sygnałowych, istotnych dla nowotworzenia, w tym genów *PTEN*, *MTOR* i *WNT2*. Jednak druga z załączonych prac (Grabowska, Kuczyński i wsp., 2022) skupiła się na innym, również istotnym zagadnieniu, czyli regulacji składu macierzy zewnątrzkomórkowej. Habilitantka wytypowała dwa mikroRNA – miR-218 i miR-495, o potencjalnym wpływie na ekspresję białek macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak tenascyna C czy syndekan-2. Przeprowadzone badania funkcjonalne wykazały, iż zwiększona ekspresja miR-218 w komórkach glejaka prowadzi do zmniejszenia potencjału migracyjnego komórek, zwiększenia ich adhezji i sztywności, co może prowadzić do niekorzystnych zmian w mikrośrodkowisku guza i wynikającej z nich zmniejszonej skuteczności leczenia. W związku z tym Habilitantka postuluje, iż obniżanie poziomu miR-218 w komórkach glejaka może stanowić drogę do modulacji właściwości biomechanicznych środowiska guza i poprzez to skuteczniejszej terapii. Warto podkreślić, iż wyniki opisane w pierwszej z omawianych prac stanowiły nie tylko inspirację do drugiej z omówionych prac, ale też szeregu innych wykazanych w ankiecie dorobku Habilitantki.

Drugim zagadnieniem omawianym w osiągnięciu habilitacyjnym pani dr Moniki Piweckiej jest charakterystyka ekspresji, funkcji molekularnych i fizjologicznych kolistych RNA w OUN a w szczególności circRNA Cdr1as. W momencie podjęcia przez Habilitantkę tego tematu wiadomo było, iż genomy wielu organizmów generują circRNA, jednak ich funkcja była słabo rozumiana w ogóle a rola w OUN była nieznana. Wiadomo natomiast było, iż sekwencja circRNA Cdr1as zawiera liczne sekwencje rozpoznawane przez miR-7, które jest istotne dla rozwoju mózgu. Habilitantka postanowiła zatem zweryfikować hipotezę, iż circRNA Cdr1as reguluje funkcje molekularne miR-7 i poprzez to wpływa na rozwój i prawidłowe funkcjonowanie OUN. W efekcie przeprowadzonych eksperymentów opisanych w publikacji w jednym z najbardziej prestiżowych czasopism naukowych na świecie, pani dr Piwecka i jej współpracownicy wykazali, iż circRNA Cdr1as ulega ekspresji w OUN i wiąże efektywnie miR-7. Warto podkreślić, że badania nad ekspresją circRNA Cdr1as wymagały opracowania bardzo wysokospecjalistycznego protokołu *in situ* hybrydyzacji do wykrywania pojedynczych transkryptów, który stał się podstawą rozdziału w książce, stanowiącego część osiągnięcia naukowego Habilitantki. Jednak dla mnie najbardziej fascynującym aspektem tego nurtu badań pani dr Piweckiej była przeprowadzona przez nią analiza funkcjonalnych efektów pozbawienia myszy, przy użyciu metody CRISPR-Cas9, ekspresji circRNA Cdr1as. Warto podkreślić, iż w momencie podjęcia przez panią dr Piwecką tego tematu nie była to metoda rutynowo stosowana w laboratoriach i również ten aspekt stanowi o nowatorskim charakterze tych badań. Analiza molekularna i fenotypowa tych myszy udowodniła, iż circRNA Cdr1as jest konieczne dla stabilizacji miR-7 i prawidłowej ekspresji genów odpowiedzi wczesnej, kluczowych dla procesów uczenia się i pamięci. Jednak, zmutowane myszy nie wykazywały dużych defektów w tym zakresie. Natomiast występowały u nich deficyty bramkowania sensomotorycznego typowe dla osób ze schizofrenią. Podsumowując, ta część osiągnięcia habilitacyjnego opisuje badania przełomowe dla wiedzy o niekodujących RNA w OUN i stanowi jego najmocniejszą stronę, co znalazło odzwierciedlenie zarówno w liczbie cytowań, jak i licznych komentarzach w periodykach pozanaukowych

Ostatnia z włączonych do osiągnięcia habilitacyjnego publikacja, jest przeglądem literatury (analiza ponad 200 prac oryginalnych) dotyczącym jednej z najbardziej nowoczesnych i przełomowych analiz omicznych, czyli analizy transkryptomów pojedynczych komórek. Praca ta, opublikowana w prestiżowym *Nature Reviews Neurology*, stanowi wspaniałe kompendium wiedzy i obowiązkową lekturę dla osób rozpoczynających pracę z tymi nowoczesnymi metodami. Podsumowując, przedstawione mi do oceny osiągnięcie habilitacyjne pani dr Moniki Piweckiej, w moim przekonaniu, ma niezaprzeczalną wartość naukową, gdyż dostarczyło kluczowej wiedzy na temat ekspresji i funkcji niekodujących RNA w fizjologii i patologii układu nerwowego. W szczególności bardzo wysoko oceniam pionierskie prace Habilitantki nad rolą kolistych RNA w OUN.

2. Ocena dorobku naukowego

Swoją karierę naukową pani dr Monika Piwecka rozpoczęła w Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu i od początku kwasy nukleinowe i ich regulacja były w centrum jej zainteresowań naukowych. W roku 2005 otrzymała tytuł zawodowy magistra nauk biologicznych na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej „Inhibicja wirusa mozaiki tytoniu przy pomocy katalitycznego RNA”, której promotorem był prof. dr hab. Jan Barciszewski. Pod jego kierunkiem kontynuowała swoją pracę naukową w IChB PAN, gdzie w roku 2012 obroniła pracę doktorską zatytułowaną „Terapeutyczne zastosowanie kwasów nukleinowych”. Z okresu przed doktoratem pochodzą cztery prace oryginalne i jedna przeglądowa opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. W dwóch z nich Habilitantka jest pierwszą autorką. Prace te były cytowane 93 razy. Ponadto w tym okresie pani dr Piwecka była współautorką 6 prac w czasopiśmie spoza bazy JCR. W mojej opinii wskazuje to na dużą aktywność naukową Habilitantki w okresie przed doktoratem.

Po uzyskaniu stopnia doktora, w latach 2012-2015 pani dr Piwecka kontynuowała pracę w IChB PAN na stanowisku asystenta. Efektem było pięć prac oryginalnych, w tym jedna wchodząca w skład osiągnięcia habilitacyjnego. W trzech z nich Habilitantka była jedną z pierwszych współautorek. Na początku roku 2015 pani dr Piwecka rozpoczęła staż podoktorski w pracowni prof. Rajewskiego w Max Delbrück Center w Berlinie. W mojej ocenie, lata 2015-2019, w których miała okazję prowadzić badania w laboratorium jednego z liderów badań nad RNA i biologii na poziomie pojedynczych komórek stanowiły kluczowy etap w uformowaniu się pani dr Piweckiej jako samodzielnej badaczki, z którego pochodzą jej najbardziej rozpoznawane prace. Oprócz trzech stanowiących część osiągnięcia habilitacyjnego, pozostałe dwie opublikowane w *EMBO Rep.* i *Cell Rep.* dotyczą również zagadnień kolistych RNA i miR-7. W sumie prace z tego okresu były cytowane ponad 900 razy. Jak wspomniano powyżej do największych osiągnięć z tego okresu należy odkrycie roli circRNA Cdr1as w układzie nerwowym, które zostało opublikowane w *Science* w roku 2017 i do dziś było cytowane 881 razy. Podsumowując, w mojej opinii osiągnięcia naukowe pani dr Piweckiej z okresu stażu podoktorskiego należy uznać za wybitne.

Pod koniec 2019 r. pani dr Piwecka wróciła do Polski i objęła w IChB PAN funkcję kierownika Zakładu Niekodujących RNA. Obecnie kontynuuje swoje prace nad wielopoziomą regulacją programów ekspresji genów, w szczególności przez niekodujące RNA. Prowadzone prace już zaowocowały publikacjami i preprintami. Natomiast w mojej ocenie w tym okresie Habilitantka publikowała nieco zbyt wiele prac przeglądowych. Choć prace przeglądowe mają niewątpliwą wartość zarówno dla piszącego, jak i dla czytelników, ich przygotowanie zajmuje nieproporcjonalnie dużo czasu i kontynuowanie tego trendu może w którymś momencie wpływać negatywnie na pracę eksperymentalną. Z drugiej strony rozumiem, że dla młodej, ambitnej kierowniczkowej grupy badawczej jest to jedyny sposób sprostania absurdowi oceny parametrycznej.

Warto podkreślić, iż w trakcie całej swojej kariery naukowej Habilitantka aktywnie prezentowała swoje wyniki na konferencjach międzynarodowych zarówno w formie wykładów jak i prezentacji posterowych. Ponadto, co wcale nie jest częste wśród biologów pani dr Monika Piwecka jest współautorem dwóch patentów.

Podsumowując, uważam dorobek Habilitantki, szczególnie z okresu stażu podoktorskiego, za wybijający się i nie mam wątpliwości, iż spełnia on z należytą wymaganiami stawiane w postępowaniu habilitacyjnym.

3. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Przedstawiona do oceny dokumentacja wskazuje, iż pani dr Monika Piwecka ma relatywnie ograniczony dorobek dydaktyczny, co jest typowe dla osób, które w trakcie całej swojej kariery pracowały w instytutach naukowych. Praca dydaktyczna Habilitantki skupiała się na indywidualnej pracy w laboratorium ze studentami poszczególnych stopni kształcenia. I ta część jest niewątpliwie rozbudowana. Jest obecnie opiekunem trójki doktorantów a w przeszłości pod jej kierunkiem wykonane zostały 2 prace magisterskie i 2 licencjackie. W trakcie swojej kariery już od czasów studiów doktoranckich opiekowała się 15 stażystami w trakcie ich praktyk. Prowadzi również kursy dla doktorantów Poznańskiej Szkoły Doktorskiej. Oprócz typowej pracy dydaktycznej, Habilitantka jest aktywną popularyzatorką nauki i organizatorką działalności popularnonaukowej. W tym kontekście warto wymienić jej współudział w organizacji konferencji popularnonaukowych w IChB PAN, wykłady w ramach Tygodnia Mózgu czy zajęcia warsztatowe dla młodzieży licealnej.

Przedstawiony w Autoreferacie opis badań oraz lista współpracowników w Wykazie osiągnięć naukowych Habilitantki jasno wskazują, iż współpraca zarówno krajowa jak i zagraniczna jest i była kluczowym elementem dla rozwoju jej kariery naukowej. Warto podkreślić, iż oprócz współprac ze stażu podoktorskiego, już po powrocie do Polski, Habilitantka nawiązała nowe współprace naukowe w tym w zakresie określenia roli kolistych RNA w przysadce mózgowej.

Na koniec chciałbym też nawiązać do licznych sukcesów pani dr Moniki Piweckiej w pozyskiwaniu środków na badania. Była laureatką programu Polskie Powroty NAWA, kieruje projektem OPUS i Sonata Bis z NCN. Na szczególne podkreślenie, w moim przekonaniu, zasługuje fakt, iż Habilitantka jest kierownikiem grantu OPUS, ponieważ nie jest to grant promujący badaczy na wczesnych etapach kariery, gdyż konkurują oni z najbardziej doświadczonymi naukowcami, często kierującymi wielkimi zespołami badawczymi. Stąd tylko bardzo dobre projekty zgłoszone przez osoby przed habilitacją mają szansę na sfinansowanie.

Wniosek końcowy

Podsumowując moją ocenę osiągnięcia habilitacyjnego i dorobku naukowego dr Moniki Piweckiej, stwierdzam, że spełniają one wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego, określone stosownymi przepisami.

Prof. dr hab. Jacek Jaworski